

REC'D 08 MAR 2005

WIPO PCT

CZ/00024

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLUVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
Zentiva, a. s., Praha, CZ

podal(i) dne 12.8.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-880

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



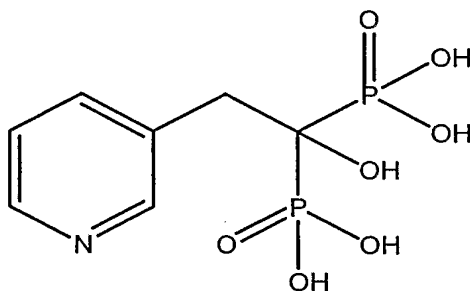
aze dne 6.1.2005



Způsob přípravy amorfní formy risedronátu monosodného

Oblast techniky

Vynález se týká procesu přípravy amorfní formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové (vzorec I).



I

Dosavadní stav techniky

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (RISEDRONÁT) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (ALENDRONÁT) jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethylidenní s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolyze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich různých hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl.

3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v přihlášce WO 0156983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním isopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupným chlazením vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemipentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvních krystalů, kterou je nejvýhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

Léková forma obsahující monohydrát, popsaná v přihlášce WO 0156983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

V patentu CZ 293349 jsou popsány vyšší hydráty monosodné di- a tri-sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny. Ukázalo se, že tyto soli nepřibírají další vodu z ovzduší, a lze předpokládat, že kompozice s nimi bude stabilnější než s dříve popsanou směsí mono- a pentahemihydrátu monosodné soli. Mimo jiné je tu popsána forma monosodné soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternativních řešení k dříve popsanému hemipentahydrátu. Je stabilní zejména ve vlhkém prostředí. Tento hydrát byl připraven z roztoku monosodné soli ve vodě, který se při teplotě 80 °C vlije do isopropanolu zchlazeného na -7 až -10 °C.

Jiné řešení je popsáno v patentové přihlášce WO 03/086355. Struktura dříve známého hemipentahydrátu zde byla označena jako polymorf A. Nová krystalická forma B, uvedená v této přihlášce, je monohydrát; na rozdíl od dříve známého monohydrátu je stabilní za normálních podmínek. Ve vynálezu se dále definují další krystalické formy C až H.

Postupy přípravy jednotlivých forem spočívají buď ve varu suspenze kyseliny risedronové v roztoku hydroxidu sodného ve směsi voda - organické rozpouštědlo, nebo v zahřívání monosodné soli na teplotu 100 až 200 °C, nebo v dlouhodobém vystavení soli vlhké atmosféře.

Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické. V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfni forma je lépe biologicky dostupná. Protože je u solí bisfosfonových kyselin obecně velmi nízká biologická dostupnost - organismus obvykle využije okolo 1 % celkové hmoty užitých účinných látek - je žádoucí najít takové formy, u kterých by byl tento využitkový podíl vyšší.

Podle našich dosud nepublikovaných zkušeností je možno amorfni formy risedronátu sodného připravit zahříváním krystalického pentahydrátu risedronátu na teplotu vyšší než 60 °C po dobu několika hodin, zejména na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100 až 140 °C, zvláště výhodné pak při 130 °C.

Tento proces využívá sušení krystalické formy a je poměrně energeticky náročný. Ve větších vrstvách při sušení risedronátu pentahydrátu je nutno sušení prodlužovat, nebo hmotou při sušení pohybovat. Tímto postupem se připraví amorfni forma s obsahem vody 0 až 7 % hmotn.

Předkládaný vynález se proto zabývá novou metodou přípravy amorfni formy monosodné soli kyseliny risedronové (též risedronátu sodného), která je technicky méně náročná a připraví se jí amorfni látka s vyšším obsahem vody.

Podstata vynálezu

V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká – amorfni monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení amorfni risedronát

Předmětem vynálezu je nová metoda přípravy amorfni formy risedronátu. Ukázalo se, že tato forma je stabilní při běžných podmínkách a je vhodná pro přípravu lékové formy. Amorfni forma risedronátu může obsahovat 0 až 10 % hmotn. vody. Ve výhodném provedení obsahuje 7 až 10 % hmotn. a v obzvlášť výhodném provedení 9 až 10 % hmotn. vody, kdy je látka stabilnější i ve vlhkém prostředí.

U amorfního risedronátu s vyšším obsahem vody se překvapivě zjistilo, že je možné jej připravit v tuhém stavu a že skladováním nepřechází na krystalickou formu.

Amorfní forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, viz obrázek 1, kde nejsou pozorovatelné žádné charakteristiky krystalické fáze ve formě ostrých maxim.

Amorfní formu lze připravit sprejovým sušením vodného roztoku risedronátu sodného, nebo roztoku risedronátu sodného ve směsném rozpouštědle, kde jednou ze složek je voda a druhou je C1 až C4 alkohol. Roztok může obsahovat 1 až 250 g/l risedronátu sodného.

Sušení je možno provádět při teplotách v rozmezí 50 °C až 200 °C. Vyšší teplota při sušení nevede a nepůsobí rozklad sušené látky, protože je jí roztok vystaven pouze na velmi krátkou dobu. Při přípravě amorfni formy sušením krystalického pentahydrátu při vyšších teplotách dochází k částečnému rozkladu látky.

Vstupní tryska sušárny může mít teplotu v rozmezí 70 až 220 °C a výstup plynů ze sušárny teplotu 40 až 150 °C, výhodně se udržuje na 50 až 70 °C.

Výhodné je ohřát roztok risedronátu před nástřikem do sušárny na teplotu 20 až 100 °C.

Obsah vody v amorfni formě risedronátu sodného se stanovuje metodou TGA a závisí na teplotě sušení a použitém rozpouštědle a nemá vliv na změnu charakteristického spektra látky a pohybuje se v rozmezí 0 až 10 % hmotn., avšak výhodné složení je v rozsahu 7 až 10 % hmotn. a zvláště výhodné v rozsahu 9 až 10 % hmotn. Výhodou těchto amorfni risedronátů s vyšším obsahem vody je to, že nejsou hygroskopické a tudíž se nemusí skladovat za nepřístupu vzdušné vlhkosti.

Dalším aspektem vynálezu je léčivá forma s obsahem amorfniho risedronátu.

Preferovaná léčivá forma k využití amorfniho risedronátu je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablety použita vhodná ředidla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředidla vykonává směs látek manitol a mikrokrystalická celulóza. Tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

Léková forma může obsahovat 5 až 35 mg účinné látky, vztaženo na čistou kyselinu risedronovou. Výhodná forma je 5 mg pro podávání jedenkrát denně a 35 mg forma pro podávání jedenkrát týdně.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje RTG difraktogram amorfního risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 2 znázorňuje výsledek termogravimetrickou analýzu amorfního risedronátu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Postup přípravy amorfní formy risedronátu sodného:

Roztok risedronátu sodného ve směsi 30 % methanolu a 70 % vody o koncentraci $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě 25°C byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla 100°C a teplota na výstupu cyklonu byla 50°C . Takto bylo získáno 90 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru sušárny). Takto připravený amorfní risedronát obsahoval 9,7 % hmotn. vody.

Příklad 2

Roztok risedronátu sodného ve směsi 20 % ethanolu a 80 % vody o koncentraci $40 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě 40°C byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla 100°C a teplota na výstupu cyklonu byla 52°C . Takto bylo získáno 93 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru sušárny). Takto připravený amorfní risedronát obsahoval 9,3 % hmotn. vody.

Příklad 3

Roztok risedronátu sodného ve směsi 30 % isopropanolu a 70 % vody o koncentraci $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplota na výstupu cyklonu byla $54 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto bylo získáno 90 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru). Takto připravený amorfni risedronát obsahoval 8 % hmotn. vody.

Příklad 4

Roztok risedronátu sodného ve vodě o koncentraci $50 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla $150 \text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplota na výstupu cyklonu byla $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto bylo získáno 90 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru). Takto připravený amorfni risedronát obsahoval 7,8 % hmotn. vody.

Příklad 5

Roztok risedronátu sodného ve vodě o koncentraci $200 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplota na výstupu cyklonu byla $120 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto bylo získáno 89 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru). Takto připravený amorfni risedronát obsahoval 0,7 % hmotn. vody.

PATENTOVÉ NÁROKY

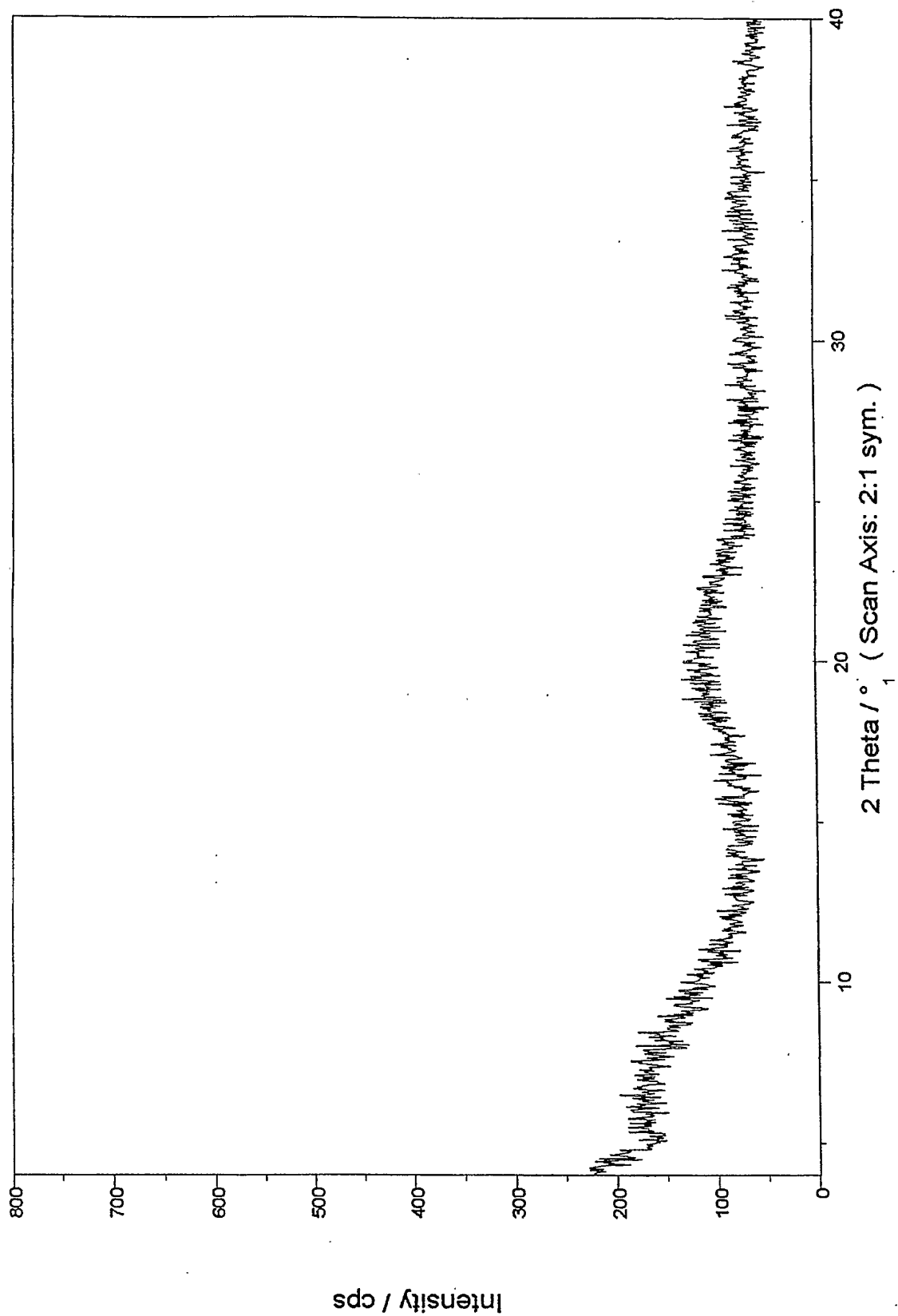
1. Způsob přípravy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfnní formě, vyznačující se tím, že se roztok risedronátu sodného sprejově suší v proudu plynu.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se sprejově suší roztok risedronátu sodného o koncentraci 1 až 250 g/l ve vodě, popřípadě ve směsi vody s C1 až C4 alkoholy.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se roztok risedronátu před nástřikem do sušárny ohřeje na teplotu 20 až 100 °C.
4. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se sušení provádí při teplotě v oblasti vstupní trysky sušárny v rozmezí 70 až 220 °C.
5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že výstup plynů ze sprejové sušárny má teplotu 40 až 150 °C.
6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, vyznačující se tím, že teplota výstupních plynů ze sušárny je udržována v rozmezí 50 až 70 °C.
7. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové připravitelná postupem podle nároku 6, jejíž obsah vody se pohybuje od 7 do 10 % hmotn.
8. Látka podle nároku 7, kde se obsah vody pohybuje od 9 do 10 % hmotn.
9. Léková forma, vyznačující se tím, že zahrnuje látku v amorfnní formě podle nároku 8 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.

Anotace

Název vynálezu: Způsob přípravy amorfnní formy risedronátu monosodného

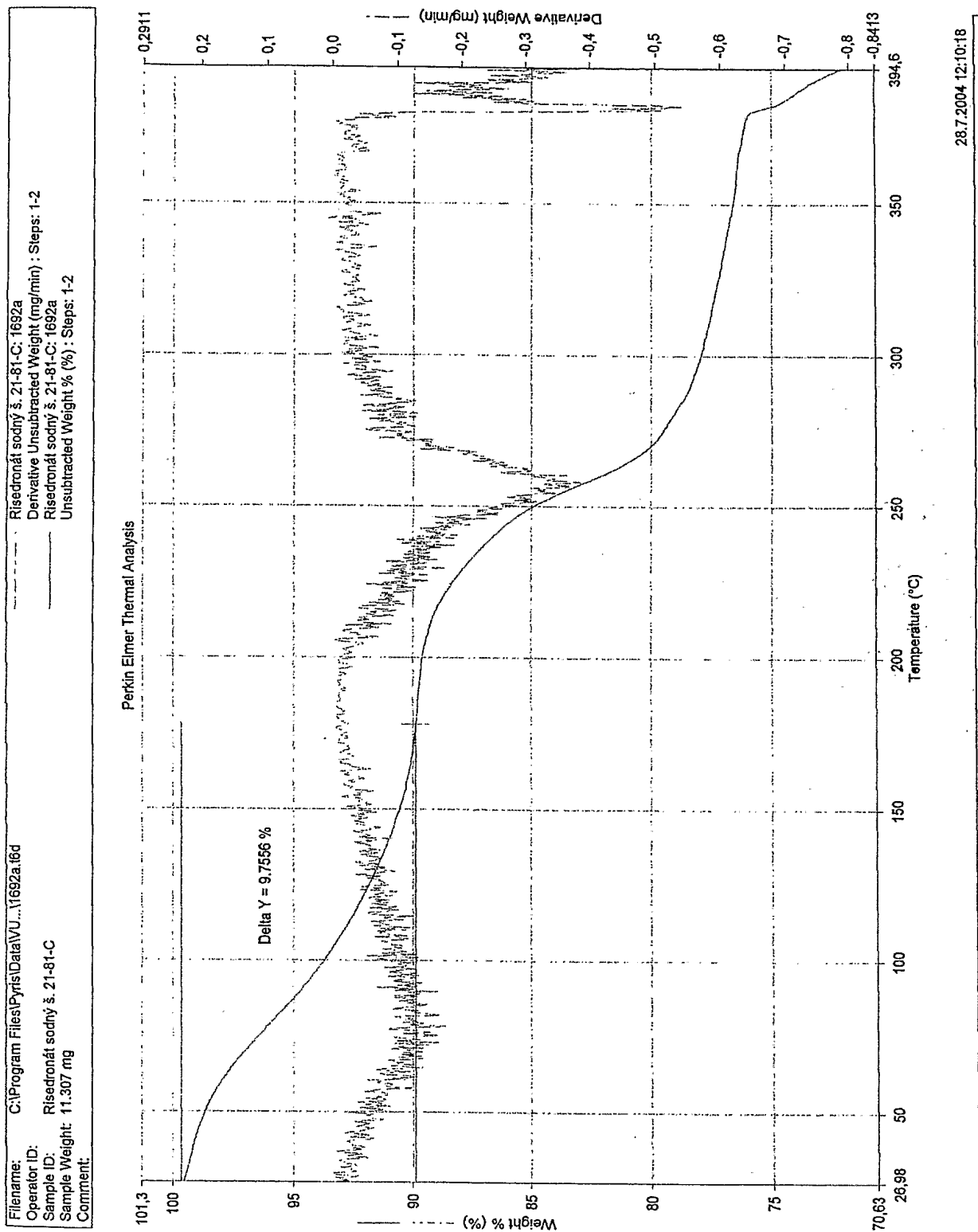
Postup přípravy amorfnní formy mononosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové zejména s vyšším obsahem vody (9 až 10 % hmotn.) sprejovým sušením vodných a vodu obsahujících roztoků.

21-81-C



Obr. 1

X-Ray vzorku amorfni formy risedronátu sodného



Obr. 2

TGA analýza vzorku amorfní formy risedronátu sodného

CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

certifies herewith that
Zentiva, a.s., Praha, CZ

filed on August 12, 2004

an application of the invention – file No. **PV 2004-880**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

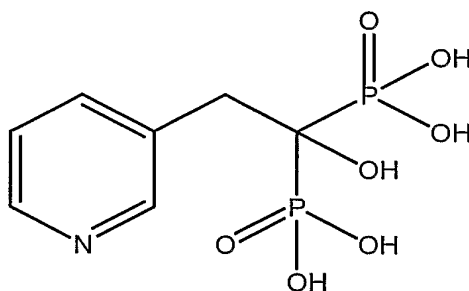
(Round stamp:)
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

Prague, January 6, 2005

Method for preparing an amorphous form of risedronate monosodium

Technical Field

The invention concerns a process for preparing an amorphous form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (formula I)



I

Background Art

Geminal bisphosphonates, such as for example salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) or 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid (ALENDRONATE) have been used for already some time to treat bone diseases and for management of the metabolism of calcium.

Preparation of risedronic acid consists in the reaction of 3-pyridylacetic acid with phosphorous acid and phosphorus trichloride and subsequent hydrolysis of the resulting intermediates. A general method of this preparation of bisphosphonic acids was presented in JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) of Nissan Chemical Industries and in the article of W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Preparation of risedronate was presented in EP 186405 (1986) of Procter & Gamble.

Bisphosphonic acids are used in the form of various nontoxic and pharmaceutically acceptable esters, salts of alkali metals and alkaline-earth metals and their various hydrates. The form of the substance can have fundamental influence on its solubility and biological availability. The sodium and calcium salts are the preferred forms of risedronate.

3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid is used especially in the form of its monosodium salt (SODIUM RISEDRONATE). This salt, like a number of other geminal bisphosphonic acids and their salts, can form hydrates. So far, anhydrous crystalline form of monosodium 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate, its monohydrate and pentahemihydrate have been described, namely in Procter & Gamble's application WO 0156983 A2. Of the two mentioned hydrates, only the pentahemihydrate form is thermodynamically stable. The monohydrate spontaneously transforms to the stable pentahemihydrate.

The pentahemihydrate is prepared by forming a suspension of risedronic acid in water at about 60 °C, adjusting the pH of the suspension to 4.5 to 5 with sodium hydroxide, by adding isopropanol to the resulting solution at the same temperature, and by cooling gradually the resulting suspension. The temperature of formation of first crystals is important for producing pure hemipentahydrate, which is most preferably maintained at between 50 to 70 °C.

The monohydrate containing formulation, described in application WO 0156983, therefore, necessarily absorbs water from the environment and changes its composition. This can be a significant source of instability of this form.

CZ patent 293349 describes higher hydrates of the monosodium, di-sodium and tri-sodium salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid. It has turned out that these salts do not take in any additional water from the air and it can be assumed that a composition comprising them will be more stable than that comprising the earlier-described mixture of the monosodium salt mono- and pentahemihydrates. The pentahydrate form of the monosodium salt is described therein, inter alia. The pentahydrate is one of alternative solutions to the earlier-described hemipentahydrate. It is stable especially in the wet environment. This hydrate was prepared from a solution of the monosodium salt in water, which is poured at 80 °C into isopropanol, cooled to -7 to -10 °C.

Another solution is described in patent application WO 03/086355. The structure of the earlier-known hemipentahydrate was designated as polymorph A therein. The new crystalline form B, disclosed in this application, is the monohydrate; contrary to the earlier-known monohydrate, it is stable at normal conditions. In the invention, further crystalline forms C through H are also defined.

Methods of preparation of individual forms consist either in boiling a suspension of risedronic acid in a solution of sodium hydroxide in a mixture water-organic solvent, or in heating the monosodium salt to 100 to 200 °C, or in exposing the salt to wet atmosphere for longer periods of time.

All forms of the monosodium salt of risedronic acid, described so far, have been crystalline. However, it turns out in many cases relating to pharmaceutically active substances that an amorphous form is biologically more available. Because biological availability of salts of bisphosphonic acids is generally very low – the organism usually makes use of about 1 % of the total mass of the used active substance – it is desirable to find such forms that would have a larger utilizable portion.

According to our, not yet published, experience amorphous forms of sodium risedronate can be prepared by heating crystalline risedronate pentahydrate at a temperature above 60 °C for several hours, especially at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours. Heating at 100 to 140 °C, especially at 130 °C, is preferable.

Said process makes use of drying the crystalline form and is relatively energy demanding. In larger layers during drying risedronate pentahydrate it is necessary to extend the drying or to agitate the mass during drying. An amorphous form containing 0 to 7 % by weight of water is prepared by said process.

Accordingly, the present invention relates to a new method for preparing an amorphous form of the monosodium salt of risedronic acid (or risedronate sodium), which is technologically less demanding and produces an amorphous substance having a higher water content.

Disclosure of Invention

The substance to which this invention relates – amorphous monosodium salt of risedronic acid – is termed amorphous risedronate throughout the specification.

The invention consists in a new method for preparing an amorphous form of risedronate. It has turned out that this form is stable at normal conditions and that it is suitable for

preparation of a pharmaceutical formulation. The amorphous form of risedronate can contain 0 to 10 % by weight of water. In a preferred embodiment it contains 7 to 10 % by weight of water, more preferably 9 to 10 % by weight of water, where the substance is more stable also in the wet environment.

For the amorphous risedronate having the higher water content it has been surprisingly found out that it can be prepared in the solid state and that it does not transform to the crystalline form upon storing.

The amorphous form is well characterized by the X-ray diffraction pattern, see Fig. 1, where one cannot observe any characteristics of the crystalline phase in the form of sharp maximums.

The amorphous form can be prepared by spray drying of an aqueous solution of risedronate sodium, or a solution of risedronate sodium in a mixed solvent wherein one of the components is water and the second one is a C1 to C4 alcohol. The solution may contain 1 to 250 g/l of risedronate sodium.

Drying can be carried out at temperatures in the range of 50 °C to 200 °C. Higher temperatures during drying are not detrimental and do not cause decomposition of the substance being dried, since the solution is exposed thereto for only a short period of time. In preparation of the amorphous form by drying the crystalline pentahydrate at higher temperatures partial decomposition occurs.

The feed nozzle of the drier can have a temperature of 70 to 220 °C and the gas outlet from the drier can have a temperature of 40 to 150 °C; preferably the temperature is maintained at 50 to 70 °C.

Preferably the solution of risedronate is heated to 20 to 100 °C before injecting into the drier.

The content of water in the amorphous form of risedronate sodium is determined by the TGA method and it depends on the temperature of drying and the solvent used and it has no influence on changes of characteristic spectra of the substance; it ranges from 0 to 10 % by weight, preferably from 7 to 10 % by weight, and most preferably from 9 to 10 % by weight.

These amorphous risedronates having the higher water content have the advantage of not being hygroscopic, thus avoiding necessity of being stored without access of air humidity.

Another aspect of the invention includes a pharmaceutical formulation containing amorphous risedronate.

Preferred pharmaceutical formulations for utilization of amorphous risedronate are oral formulations, especially in the form of tablets. Besides the active substance, suitable diluents, binders, disintegrants and glidants are used to prepare the tablet.

A composition that can be directly compressed is an extraordinarily advantageous combination, where a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose plays the role of the diluent. This combination displays exceptional stability, especially in the wet environment.

A dosage form can contain 5 to 35 mg of the active substance, based on pure risedronic acid. Forms of 5 mg for once-a-day administration and 35 mg for once-a-week administration are the preferable ones.

Brief Description of Drawings

Figure 1 presents the X-ray diffraction pattern of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 2 presents the result of thermogravimetric analysis of amorphous risedronate according to the invention.

Examples

Example 1

A procedure of preparation of the amorphous form of risedronate sodium:

A solution of risedronate sodium in a mixture of 30 % of methanol and 70 % of water having the concentration $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ and temperature 25°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 100°C and that of the cyclone outlet was 50°C . 90% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder

was contained in the outlet filter of the drier). Thus prepared amorphous risedronate contained 9.7 % by weight of water.

Example 2

A solution of risedronate sodium in a mixture of 20 % of ethanol and 80 % of water having the concentration $40 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ and temperature 40°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 100°C and that of the cyclone outlet was 52°C . 93% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter of the drier). Thus prepared amorphous risedronate contained 9.3 % by weight of water.

Example 3

A solution of risedronate sodium in a mixture of 30 % of isopropanol and 70 % of water having the concentration $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ and temperature 25°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 100°C and that of the cyclone outlet was 54°C . 90% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter). Thus prepared amorphous risedronate contained 8 % by weight of water.

Example 4

A solution of risedronate sodium in water having the concentration $50 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ and temperature 25°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 150°C and that of the cyclone outlet was 60°C . 90% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter). Thus prepared amorphous risedronate contained 7.8 % by weight of water.

Example 5

A solution of risedronate sodium in water having the concentration $200 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ and temperature 60°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 200°C and that of the cyclone outlet was 120°C . 89% of amorphous

risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter). Thus prepared amorphous risedronate contained 0.7 % by weight of water.

C L A I M S

1. A method for preparing the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in an amorphous form, characterized in that a solution of risedronate sodium is spray dried in a stream of a gas.
2. The method according to claim 1, characterized in that the spray drying is applied to a solution of risedronate sodium having the concentration of 1 to 250 g/l in water, optionally in a mixture of water with a C1 to C4 alcohol.
3. The method according to claim 1 or 2, characterized in that the solution of risedronate is heated to 20 to 100 °C before being fed to the drier.
4. The method according to any of claims 1, 2 and 3, characterized in that the drying is carried at a temperature of the feed nozzle region of the drier ranging from 70 to 220 °C.
5. The method according to any of claims 1-4, characterized in that the gas outlet from the spray dryer has a temperature of 40 to 150 °C.
6. The method according to claim 4 or 5, characterized in that the temperature of the outlet gases from the drier is maintained at 50 to 70 °C.
7. The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid, obtainable by the method of claim 6, the water content of which ranges from 7 to 10 % by weight.
8. The substance according to claim 7, wherein the water content ranges from 9 to 10 % by weight.
9. A pharmaceutical formulation, characterized in that it comprises the substance in the amorphous form according to claim 8 and at least one other pharmaceutically utilizable substance.

Abstract

Title of Invention: Method for preparing an amorphous form of risedronate monosodium

A procedure for preparing an amorphous form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid, especially with higher water contents (9-10 % by weight), by spray drying of aqueous and water-containing solutions.

21-81-C

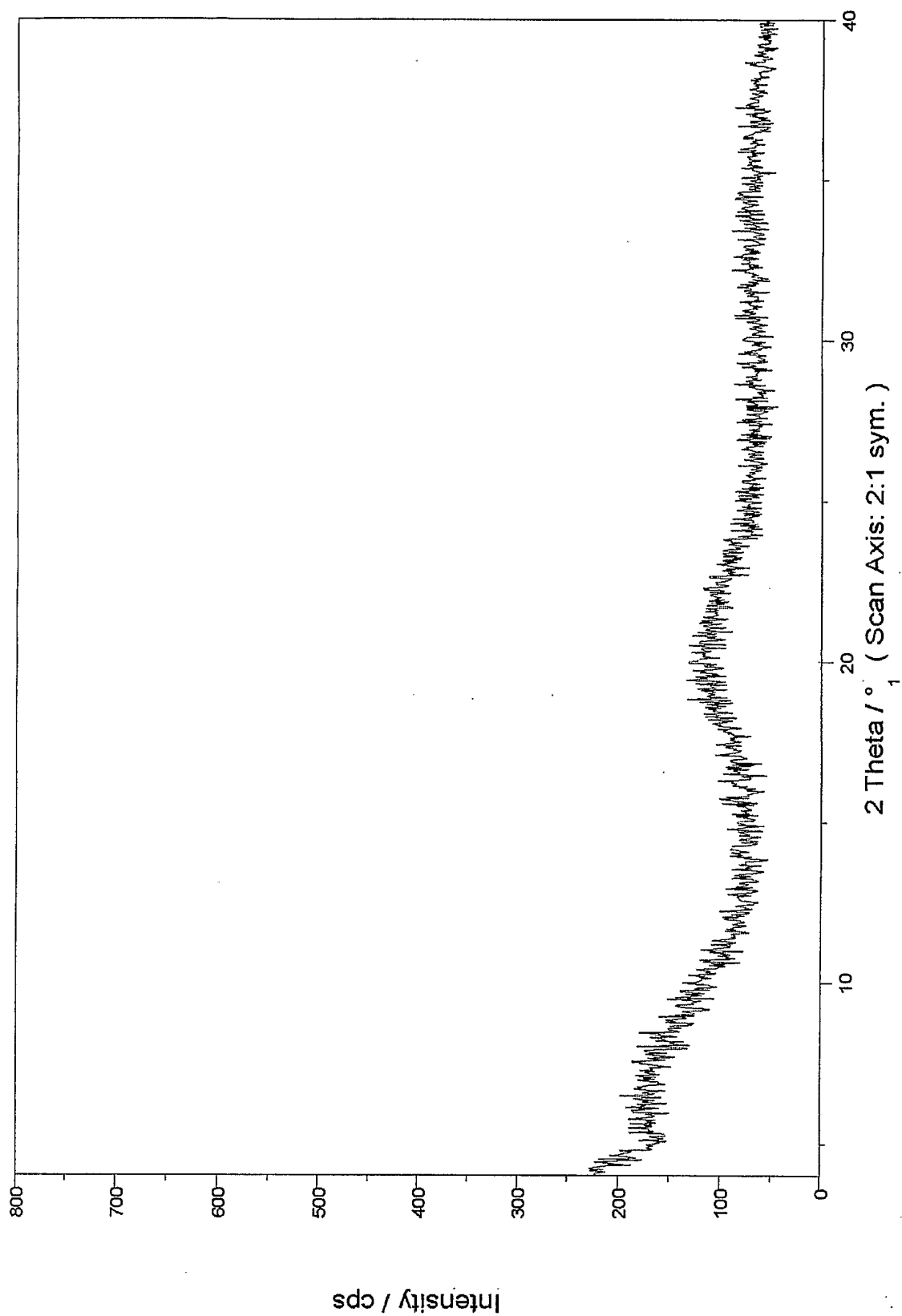


Fig. 1

X-Ray of a sample of amorphous form of risedronate sodium

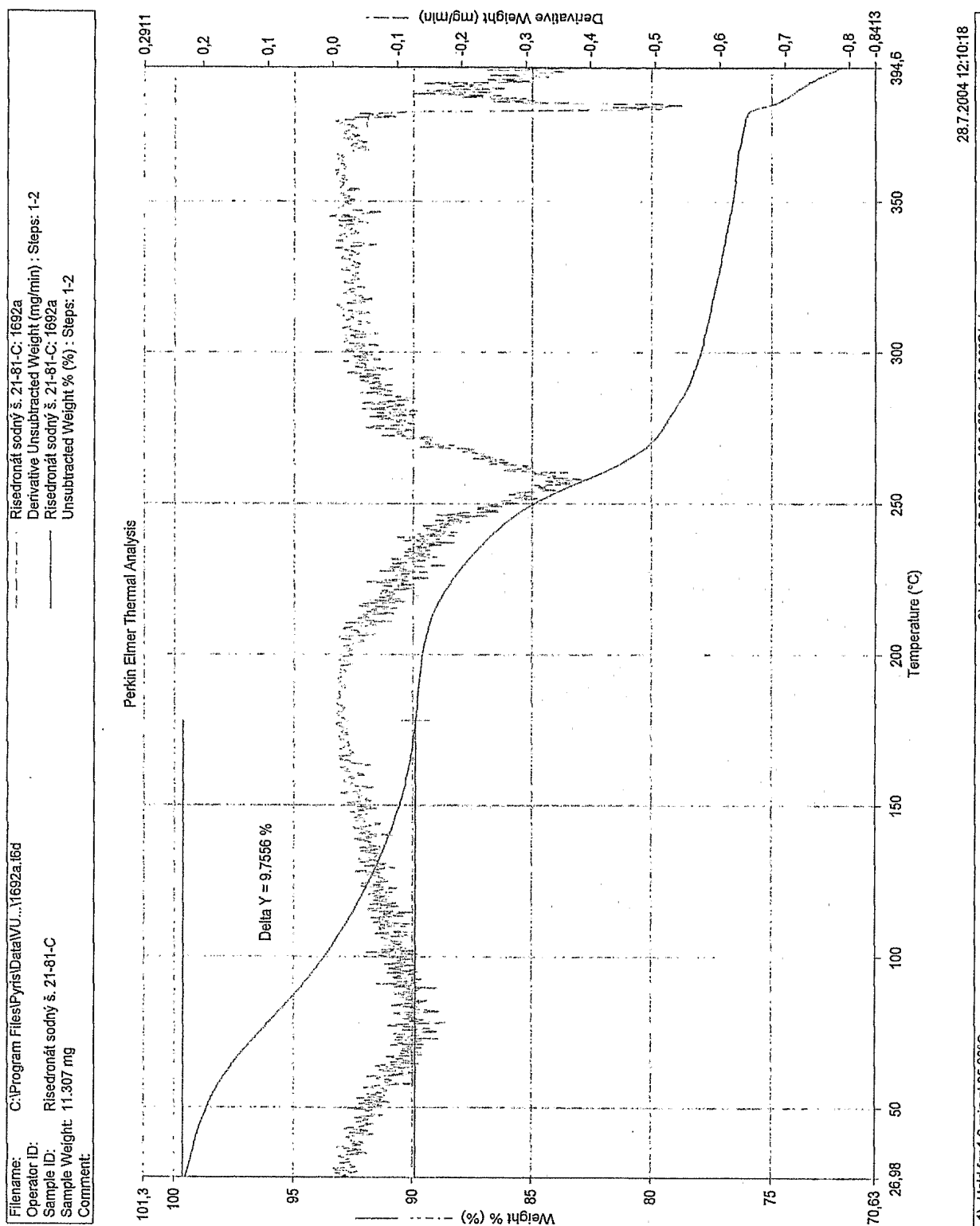


Fig. 2

TGA analysis of a sample of amorphous form of risedronate sodium



Ref. No. 4349 / 05

I, undersigned, certify by these presents, with reference to my status as the permanent sworn interpreter of the English language, appointed by the decree of the Ministry of Justice of the Czech Republic, dated November 5, 1985, Ref. No. ZT 1941/85, that the above is the true and exact translation of the Czech text of the annexed document.

Prague, February 17, 2005



A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, flowing letters.

JUDr. Jaromír Volný
Sworn interpreter